# TRAITE DL DOPERATION EN MATIERL ... I BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT	Destinataire:
NOTIFICATION D'ELECTION (règle 61.2 du PCT)	United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE
Date d'expédition 30 décembre 1998 (30.12.98)	en sa qualité d'office élu
Demande internationale no: PCT/FR98/01285	Référence du dossier du déposant ou du mandataire: 994 DC/NL
Date du dépôt international: 19 juin 1998 (19.06.98)	Date de priorité: 23 juin 1997 (23.06.97)
Déposant: ABRAMOVICI, Bernard etc	
international le:  12 octobre 199  dans une déclaration visant une élection ultérieure d  L'élection X a été faite  n'a pas été faite	
Bureau international de l'OMPI	Fonctionnaire autorisé:
34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	J. Zahra no de téléphone: (41-22) 338.83.38

### TRAITE L COOPERATION EN MATIEL DE BREVETS

	Expediteur: le BUREAU INTERNATIONAL
PCT	Destinataire:
NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT  (règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)  Date d'expédition (jour/mois/année) 12 août 1999 (12.08.99)	SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE
12 404( 1000 (12.00.00)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 994 DC/NL	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR98/01285	Date du dépôt international (jour/mois/année) 19 juin 1998 (19.06.98)
Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui co	oncerne:
X le déposant l'inventeur	le mandataire le représentant commun
Nom et adresse SANOFI 174, avenue de France	Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)  FR FR  FR
F-75013 Paris FRANCE	no de téléphone
	no de télécopieur
	no de téléimprimeur
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changeme X le nom l'adress	
Nom et adresse SANOFI-SYNTHELABO	Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)  FR FR
174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	no de téléphone
110.000	no de télécopieur
	no de téléimprimeur
Observations complémentaires, le cas échéant:     Veuillez noter que le nom et l'adresse du manda la case destinataire ci-dessus.	itaire ont été modifiées comme indiqué dans
4. Une copie de cette notification a été envoyée:	
X à l'office récepteur	aux offices désignés concernés
à l'administration chargée de la recherche international  X à l'administration chargée de l'examen préliminaire inte	
a radinimatication charges do revamen premimate inte	
	Fonctionnaire autorisé:
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	F. Gateau
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38



 $\mathbb{PCT}$ 

# Tramslation INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	See No	tification of Transmittal of International		
994 DC/NL	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416			
International application No.	International filing date (day/month/year) Priority date (day/month/year)			
PCT/FR98/01285	19 June 1998 (19.06.1998)	23 June 1997 (23.06.1997)		
International Patent Classification (IPC) or n A61K 31/34	ational classification and IPC			
Applicant	SANOFI-SYNTHELABO			
This international preliminary example Authority and is transmitted to the analysis.	mination report has been prepared by the pplicant according to Article 36.	nis International Preliminary Examining		
2. This REPORT consists of a total of	5 sheets, including this cover	er sheet.		
been amended and are the ba	(see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).			
These amexes consist of a to	otal of Silects.			
3. This report contains indications relating to the following items:				
I Basis of the report	port			
II Priority				
III Non-establishment	III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability			
IV Lack of unity of in-	Lack of unity of invention			
V Reasoned statemen citations and explan	ned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; and explanations supporting such statement			
VI Certain documents	nents cited			
VII Certain defects in t	defects in the international application			
VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand  Date of completion of this report		n of this report		
12 October 1998 (12.10.	1998) 20	October 1999 (20.10.1999)		
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany	Authorized office			
Facsimile No. 49-89-2399-4465	Telephone No. 49	-89-2399-0		



### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/01285

I. Basis of	. Basis of the report			
1. This rep under Art	ort has been drawn of icle 14 are referred to	on the basis of (Replacement sheet in this report as "originally filed"	ts which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):	
	the international	application as originally filed.		
$\boxtimes$	the description,	pages1-14	_, as originally filed,	
		pages	_, filed with the demand,	
		pages	_, filed with the letter of	
		pages	, filed with the letter of	
$\boxtimes$	the claims,	Nos. 1-13	_ , as originally filed,	
	-	Nos.	_ , as amended under Article 19,	
		Nos.	_ , filed with the demand,	
		Nos.	, filed with the letter of,	
		Nos.	_ , filed with the letter of	
$\boxtimes$	the drawings,	sheets/fig 1/2,2/2	_ , as originally filed,	
		sheets/fig	_ , filed with the demand,	
		sheets/fig	_ , filed with the letter of ,	
		sheets/fig	_ , filed with the letter of	
2. The amer	ndments have resulte	ed in the cancellation of:		
	the description,	pages		
	the claims.	Nos		
	the drawings,	sheets/fig	·	
to	is report has been es go beyond the disclo al observations, if ne	osure as filed, as indicated in the	nendments had not been made, since they have been considered e Supplemental Box (Rule 70.2(c)).	
			İ	

v.	Reasoned statement under Article 3 citations and explanations supporti	35(2) with regard to no ng such statement	ovelty, inventive step or industrial applic	eability;
1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims	1-13	YES
		Claims		NO
-	Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
		Claims		NO NO
	Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
		Claims		NO

#### 2. Citations and explanations

The present application relates to solid pharmaceutical compositions containing a benzofuran derivative and a pharmaceutically acceptable non-ionic hydrophilic surfactant optionally combined with one or more pharmaceutical carriers suitable for oral delivery.

The documents cited in the international search report are referred to as D1 to D6 in accordance with the order in which they appear in said report. Unless otherwise indicated, the passages cited in said report are the ones referred to herein.

Document D1 (FR-A-2 735 978) discloses a pharmaceutical composition including amiodarone, which is a benzofuran derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable buffer solution capable of solubilising the active principle and maintaining the pH of the composition at a value of 2.4-3.8, as well as a non-ionic surfactant (see, in particular, D1, page 5, lines 4-14 and claims 1, 16, 20 and 21).

This composition differs from the subject matter of the present claims in that it includes a liquid ingredient.

D4 describes the effect of polysorbate 80 on intestinal

amiodarone absorption in rats.

### Inventive step:

The bioavailability of the active principle of the compositions of the invention in both animals and humans increases after feeding. Therefore, the reduction in the plasma absorption variability of the active principle is a problem that requires a solution. It is imperative to find a composition enabling an acceptable degree of bioavailability of the active principle to be achieved regardless of the presence of food.

The invention is based on the discovery that incorporating a non-ionic hydrophilic surfactant into a composition prepared from an active principle consisting of a benzofuran derivative having antiarrhythmic activity as well as a solid carrier leads to a pharmaceutical composition suitable for oral delivery and capable of reducing variations in the human blood absorption of the active principle contained in the composition.

However, document D4 includes no reference to comparative tests carried out in the presence or absence of food. Therefore, D4 would not have led a person skilled in the art to seek a solution to the above-mentioned problem. If a person skilled in the art had carried out said tests, they would have failed (see page 2, line 35 to page 3, line 2 of the description).

The present application complies with the requirements of PCT Article 33(2) and (3) as the subject matter of claims 1 to 13 is novel over the prior art as defined in the Regulations (PCT Rules 64.1-64.3) and involves an inventive step (PCT Rules 65.1 and 65.2).

D2, D3, D5 and D6 represent the technological background

to the present application. D2 (US-A-5 118 707) describes a composition including a benzofuran derivative such as amiodarone. D3 describes a freeze-dried formulation including an active principle and a surfactant. D5 describes the effect of the surfactant, sodium lauryl sulphate, on intestinal amiodarone absorption. D6 describes the effect of polysorbate 80 on the solubility and bioavailability of 2-butyl-3-benzofuranyl 4-(2-(diethylamino)ethoxy)-3,5-diiodophenyl ketone hydrochloride (SKF 33134 A).

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS OCT 1999



PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

			(411.010 00 01 10	.g.c . c	,
Référence o mandataire 994 DC/N		sier du déposant ou du	POUR SUITE A DO		notification de transmission du rapport d'examen naire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande in	ternat	tionale n"	Date du dépot internation	nal (jour/mois/anné	e) Date de priorité (jour/mois/année)
PCT/FR9	8/01:	285	19/06/1998		23/06/1997
Classification A61K31/3		rnationale des brevets (CIB)	ou à la fois classification r	nationale et CIB	
Déposant					
SANOFI-	SYN	THELABO et al.			
1. Le pré interna	sent ationa	rapport d'examen prélim al, est transmis au dépos	inaire international, éta ant conformément à l'a	bli par l'administa rticle 36.	aration chargée de l'examen préliminaire
2. Ce RA	APPC	PRT comprend 5 feuilles,	y compris la présente f	euille de couvert	ure.
ét l'a ad	é mo admir dmini	difiées et qui servent de	base au présent rappor amen préliminaire interr	t ou de feuilles d	n, des revendications ou des dessins qui ont ontenant des rectifications faites auprès de ègle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions
3. Le pré		rapport contient des ind	ications relatives aux po	oints suivants:	
11		Priorité			
111		Absence de formulation d'application industrielle		ouveauté, l'activit	é inventive et la possibilité
IV		Absence d'unité de l'inv			
V	$\boxtimes$	Déclaration motivée se d'application industrielle	lon l'article 35(2) quant e; citations et explication	à la nouveauté, l ns à l'appui de ce	'activité inventive et la possibilité ette déclaration
VI		Certains documents cit			
VII		Irrégularités dans la de			
VIII		Observations relatives	à la demande internatio	enale	
internationa	le	tion de la demande d'exame	en préliminaire	Date d'achèveme	ent du présent rapport
12/10/19	98				~
		postale de l'administration chaire international:	nargée de	Fonctionnaire au	Rorisé
<u></u>	D-80	ce européen des brevets 0298 Munich	S opmud	Obrecht, I	(Table 52)
		+49 89 2399 - 0 Tx: 523656 : +49 89 2399 - 4465	о өртій й	N° de téléphone	+49 89 2399 8471





# RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR98/01285

I. B	ase	du	rap	port
------	-----	----	-----	------

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.): Description, pages: version initiale 1-14 Revendications, N°: 26/07/1999 avec la lettre du 22/07/1999 reçue(s) le 1-13 Dessins, feuilles: version initiale 1/2.2/2 2. Les modifications ont entrainé l'annulation : ☐ de la description, pages: ☐ des revendications, n°s: feuilles: des dessins, 3. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)):

4. Observations complémentaires, le cas échéant :





Demande internationale n° PCT/FR98/01285

# RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

V. D'claration motivée si lon l'articli 35(2) quant à la nouveaut î, l'activit î inventivi et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté Oui : Revendications 1-13

Non: Revendications

Activité inventive Oui : Revendications 1-13

Non: Revendications

Possibilité d'application industrielle Oui : Revendications 1-13

Non: Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

# RAPPORT D'EXAMEN Demande international - FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR98/01285

### Concernant le point V

<u>Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</u>

La présente demande concerne des compositions pharmaceutiques solides comprenant un dérivé de benzofuranne et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques adaptées pour l'administration orale.

Les documents cités dans le rapport de recherche internationale sont numérotés consécutivement D1 à D6 selon leur ordre d'apparition dans ledit rapport. Il est fait référence aux passages cités dans ledit rapport sauf indication contraire.

Le document D1 = FR-A-2 735 978 divulgue une composition pharmaceutique comprenant de l'amiodarone qui est un dérivé de benzofuranne, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et une solution tampon physiologiquement acceptable capable de solubiliser le principe actif et de maintenir le pH de la composition entre 2,4 et 3,8 et un agent tensio actif non ionique. Voir en particulier D1 à la page 5, lignes 4 à 14 et les revendications 1, 16, 20 et 21.

Cette composition diffère de l'objet des présentes revendications en ce qu'elle comprend un ingrédient liquide.

D4 décrit l'effet du polysorbate 80 sur l'absorption intestinale de l'amiodarone chez le rat.

#### Activité inventive:

La biodisponibilité du principe actif des compositions de l'invention chez l'animal comme chez l'homme est exaltée après la prise de nourriture. La réduction de la variabilité d'absorption plasmatique de ce principe actif représente donc un problème qu'il s'agit de solutionner. La recherche d'une composition permettant l'obtention d'une biodisponilité de ce principe actif acceptable indépendamment de la présence de nourriture s'avère impérative.

L'invention repose sur la découverte qu'en incorporant un agent tensio-actif hydrophile non ionique à une composition formée d'un principe actif constitué d'un dérivé de

# RAPPORT D'EXAMEN Demande internationale n° PCT/FR98/01285 PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

benzofuranne à activité antiarythmique ainsi que d'un excipient solide, on forme une composition pharmaceutique destinée à l'administration orale capable de réduire chez l'homme les variations d'absorptions dans le sang du principe actif qu'elles contiennent.

Toutefois, aucune référence n'est faite dans le document D4 à des tests comparatifs pratiqués en présence ou en l'absence de nourriture. Par conséquent, l'homme du métier ne pouvait être amené à la lumière de D4, à rechercher la solution du problème évoqué précédemment.

En supposant que l'homme du métier ait fait ces tests il aurait enregistré des échecs tels que décrits dans la description page 2, ligne 35 à la page 3 ligne 2.

La présente demande répond aux critères figurant aux Articles 33(2) et 33(3) PCT, l'objet des revendications 1 à 13 étant nouveau au vu de l'état de la technique tel qu'il est défini dans le règlement d'exécution (Règle 64(1)- (3) PCT) et impliquant une activité inventive (Règle 65(1)(2) PCT).

D2, D3, D5 et D6 représentent l'arrière plan technologique de la présente demande. D2 = US-A-5 118 707 décrit une composition comprenant un dérivé de benzofuranne tel que l'amiodarone. D3 décrit une formulation lyophilisée comprenant un principe actif et un tensio-actif. D5 décrit l'effet du surfactant, lauryl sulfate de sodium, sur l'absorption intestinale de l'amiodarone. D6 décrit l'effet du polysorbate 80 sur la solubilité et sur la biodisponibilité du 2-butyl-3-benzofuranyl 4-(2-(diethylamino)ethoxy)-3,5-diiodophenyl ketone hydrochloride (SKF 33134 A).

### REVENDICATIONS

1

- 1. Composition pharmaceutique solide comprenant un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique adapté pour l'administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.
- 2. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique est la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
  - 3. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique est l'amiodarone ou un des ses sels pharmaceutiquement acceptables.
  - 4. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate.
  - 5. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est choisi parmi des poloxamères, des huiles de ricin polyéthoxylées, des polysorbates éthoxylés et des hydroxystéarates de polyéthylène.
  - 6. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est choisi parmi les poloxamère 124, poloxamère 188, poloxamère 237, poloxamère 338, poloxamère 407, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80 et le produits CREMOPHOR® RH 40 ou SOLUTOL® HS15.
  - 7. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionisé est le poloxamère 407.

30

5

15

20

- 8. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent hydrophile non ionique est présent à raison de 1% à 50% en poids du principe actif sous forme de base.
- 9. Composition pharmaceutique selon la Revendication 8 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est présent à raison de 1% à 20% en poids du principe actif sous forme de base.
- 10. Composition pharmaceutique selon la Revendication 9, sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est présent à raison de 5% à 15% en poids du principe actif sous forme de base.
- 11. Composition pharmaceutique selon, une des Revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient de 50 à 500mg de principe actif par unité d'administration.
- 12. Composition pharmaceutique selon la Revendication 11, sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce qu'elle contient, de 200 à 400mg de principe actif par unité d'administration.
- 13. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 12 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce qu'elle contient, par unité d'administration, de 200 à 400mg de principe actif calculés sous forme de base et 10% en poids d'agent tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

25

5

10

15

20

**3**0



PCT

#### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 994 DC/NL	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après			
Demande internationale n°	Date du dépôt international(jour/mois/année)	(Date de priorité (la plus ancienne)		
PCT/FR 98/01285	19/06/1998	(jour/mois/année) 23/06/1997		
	19/00/1998	23/00/1997		
Déposant				
SANOFI et al.				
SANOT COULT				
	onale, établi par l'administration chargée de la re e copie en est transmise au Bureau international			
Ce rapport de recherche internationale co	omprend3feuilles.			
	copie de chaque document relatif à l'état de la te	chnique qui y est cité.		
Il a été estimé que certaines re	evendications nepouvaient pas faire l'objet c	l'une recherche(voir le cadre I).		
2. Il y a absence d'unité de l'inve	ention(voir le cadre II).			
	ient la divulgation <b>d'un listage de séquence de</b> ffectuée sur la base du listage de séquence	e nucléotides oud'acides aminés et la		
	osé avec la demande internationale			
][	ni par le déposant séparément de la demande il	nternationale		
	sans être accompagnée d'une déclaration allant au-delà de la divulgation faite dans la	selon laquelle il n'inclut pas d'éléments		
	qu'elle a été déposée.			
tran	scrit par l'administration			
4. En ce qui concerne le titre, χ le te	exte est approuvé tel qu'il a été remise par le dép	oosant		
	texte a été établi par l'administration et ala teneu			
	iono a oto otabil par i abitimioti atten ot alla terro			
5. En ce qui concerne l'abrégé,				
χ le te	exte est approuvé tel qu'il a été remis parle dépo	osant		
	exte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l le 38.2b). Le déposant peut présenter des obser			
	n mois à compter de la date d'expédition du prés			
6. La figure des dessins à publier avec	l'abrégé est la suivante:			
·	gérée par le déposant.	Aucune des figures		
pare	ce que le déposant n'a pas suggéré de figure.	n'est à publier.		
pare	parce que cette figure caractérise mieux l'invention.			

### RAPPORT DE RECYCRCHE INTERNATIONALE

7	nde Int	ernationale No	,
PC	f/FR	98/01285	5



A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K31/34 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

#### B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

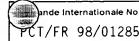
Documentation consultée autre que la documentationminimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 735 978 A (SANOFI) 3 janvier 1997 voir le document en entier	1-13
А	US 5 118 707 A (R. CHATTERJEE ET AL.) 2 juin 1992 voir revendications voir exemples	1-13
Α	WO 97 17064 A (SANOFI) 15 mai 1997 voir revendications	1-13
	-/	

Your la suite du cadre C pour la finde la liste des documents	Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
"A" document définissant l'état général de latechnique, non considéré comme particulièrement pertinent	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"E" document antérieur, mais publié à la date dedépôt international ou après cette date	"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendcation de priorité ou cité pour déterminer la date depublication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive
<ul> <li>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> </ul>	lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"P" document publié avant la date de dépôtinternational, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"&" document qui fait partie de la même famillede brevets
Date à laquelle la recherche internationale a étéeffectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
5 octobre 1998	12/10/1998
Nom et adresse postale de l'administrationchargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2	Fonctionnaire autorisé
Office Europeen des Brevers, F.B. 3616 Fateritiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scarponi, U







		PCT/FR 98/01285
	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages p	ertinents no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 8, 21 août 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 93077, XP002057969 voir abrégé & R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS OF POLYSORBATE 80 ON AMIODARONE INTESTINAL ABSORPTION IN THE RAT" INT. J. PHARM., vol. 122, no. 1,2, 1995, pages 1-8,	1-13
Α	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 6, 8 août 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 65480, XP002057970 voir abrégé & R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS OF SURFACTANTS ON AMIODARONE INTESTINAL ABSORPTION.I.SODIUM LAURYL SULFATE." PHARM. RES., vol. 11, no. 7, 1994, pages 1042-1047,	1-13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 26, 29 décembre 1969 Columbus, Ohio, US; abstract no. 128658, XP002057971 voir abrégé & J. L. RAVIN ET AL.: "EFFECT OF POLYSORBATE 80 ON THE SOLUBILITY AND IN VIVO AVAILABILITY OF 2-BUTYL-3-BENZOFURANYL 4-'2-(DIETHYLAMINO)ETHOXY!-3,5-DIIODOPHENY L KETONE HYDROCHLORIDE (SKF 33134 A)." J. PHARM. SCI., vol. 58, no. 10, 1969, pages 1242-1245,	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tion on patent family members

national Application No PCT/FR 98/01285

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2735978	Α	03-01-1997	AU 6462596 A CA 2222304 A EP 0835105 A WO 9702031 A NO 976125 A	23-01-1997 15-04-1998 23-01-1997
US 5118707	Α	02-06-1992	NONE	
WO 9717064	Α	15-05-1997	FR 2740686 A AU 7499096 A EP 0858325 A NO 981967 A	29-05-1997 19-08-1998

### XP-002057969

ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 1998 ACS

\*\*\*123:93077\*\*\*

CA

Effects of Polysorbate 80 on amiodarone intestinal absorption in the

Martin-Algarra, R. V.; Pascual-Costa, R. M.; Merino, M.; Casabo, V.

Fac. Farmacia, Univ. Valencia, Burjassot, 46100, Spain CS

Int. J. Pharm. (1995), 122(1,2), 1-8

CODEN: IJPHDE; ISSN: 0378-5173

DT Journal

SO

AB

English LA

63-5 (Pharmaceuticals) CC

Amiodarone is a widely used anti-arrhythmic agent which shows physico-chem. properties that are highly suitable for diffusion across lipophilic absorbing membranes, however, its low aq. soly. could represent the rate-limiting step for absorption, making it erratic and variable. In a previous study, the effect of an anionic surfactant (sodium lauryl sulfate) at variable supramicellar concns. The absorption rate consts. of amiodarone decreased as was studied. the surfactant concn. increased, and absorption was unusually fast at lower surfactant concns. The previously proposed equations for interpreting the relations between the amiodarone absorption rate const. and sodium lauryl sulfate concn. in the intestinal lumen are extended here to the absorption of the drug in the presence of a nonionic surfactant (Polysorbate 80) at different supramicellar concns. (from 0.4 to 80 mM). In the same way, a modification of the previously reported equations for quantifying the absorption of micellized drug through the intestinal membrane is described. modification was applied to the results obtained for both surfactants, but does not improve the previously postulated biophys.

Polysorbate 80 amiodarone intestine absorption ST

IT Intestine

Simulation and Modeling, biological

(Polysorbate 80 effect on amiodarone intestinal absorption in the rat)

1951-25-3, Amiodarone IT

RL: BPR (Biological process); THU (Therapeutic use); BIOL

(Biological study); PROC (Process); USES (Uses)

(Polysorbate 80 effect on amiodarone intestinal absorption in the

9005-65-6, Polysorbate 80 IT

RL: THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (Polysorbate 80 effect on amiodarone intestinal absorption in the rat)

= >